

INFECTIOLOGIE. Le bilan est contrasté qui associe des succès éclatants (l'hépatite C vaincue, les progrès des diagnostics microbiologiques..) ou espérés (casser la courbe de l'infection par le VIH en généralisant son traitement...), mais aussi des aspects plus inquiétants tels que l'apparition de bactéries toto-résistantes ou notre incapacité à contrôler la diffusion de maladies émergentes comme le chikungunya ou la fièvre hémorragique Ebola.

Des avancées, des reculs

PIERRE TATTEVIN

Maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, Rennes, France
pierre.tattevin@chu-rennes.fr

P. Tattevin déclare des interventions ponctuelles et/ou des prises en charge lors de congrès par Astellas, AstraZeneca, Aventis, Bristol-Myers-Squibb, Galderma, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Pfizer, The Medicines Company et ViiV-Healthcare.

◆ CE QUI EST VÉRITABLEMENT NOUVEAU

L'hépatite C terrassée

La pathologie infectieuse qui a connu les progrès médicaux les plus spectaculaires, ces dernières années, est indiscutablement l'hépatite C. Après deux décennies souvent désespérantes, pour les patients comme pour leurs médecins, où – en désespoir de cause – on acceptait des schémas complexes, mal tolérés (incluant notamment l'alpha-interféron), avec des résultats médiocres, favorables uniquement pour une proportion limitée de patients, l'avènement des antiviraux directs a été un progrès radical. Désormais, la majorité des patients infectés peuvent espérer obtenir une réponse virologique soutenue en 3 mois, synonyme de guérison, avec des traitements bien tolérés, et des taux de réponse virologique soutenue qui ont dépassé les 95 % dans les essais cliniques pivots.¹ Ces succès ont été confirmés dans différentes populations (notamment chez les co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] et le virus de l'hépatite C [VHC]), à différents stades de l'hépatopathie, pour les différents génotypes du VHC. Le grand défaut de ces progrès thérapeutiques – leur prix – n'est malheureusement pas de ceux qu'on résout simplement. Le coût total d'un traitement oscille entre 30 000 et 80 000 euros, en 2015, ce qui a imposé de mettre

en place des critères rigoureux de sélection des patients qui bénéficient de ces traitements, avec un encadrement strict de leur bon usage. Certes, le parallèle avec l'infection par le VIH amène immanquablement au constat que c'est la guérison qui est obtenue avec les nouveaux traitements de l'hépatite C, ce qui à long terme laisse présager d'un rapport coût/bénéfice supérieur à celui des différentes multithérapies proposées dans l'infection par le VIH, désormais indiquées pour tous les patients quel que soit leur nombre de lymphocytes CD4, et sans aucune perspective de guérison avec les thérapeutiques actuelles. Cependant, l'autre paramètre à prendre en compte dans les indications de traitement des patients infectés par le VHC est le caractère le plus souvent asymptomatique des infections, pendant plusieurs décennies et sans risque majeur de transmission à l'entourage (y compris aux partenaires sexuels), dans la plupart des cas.

L'équation qui doit amener à définir les patients qui bénéficieront des traitements modernes de l'hépatite C est donc complexe. Sa résolution reposera sur les interactions entre les pouvoirs publics, les firmes pharmaceutiques, les experts et les associations de patients. À l'heure actuelle, chaque pays a apporté une réponse différente en fonction de ses moyens, de son système de santé, et de sa population.²

L'émergence des bactéries « toto-résistantes »

Les risques de cette émergence avaient été agités comme un chiffon rouge depuis plusieurs années, dans l'espoir de sensibiliser les prescripteurs à un usage plus raisonnable des antibiotiques. La directrice de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), Margaret Chan, avait tiré la sonnette d'alarme en 2012, avertissant que c'était toute la médecine moderne qui était menacée si la progression des bactéries multirésistantes se poursuivait : alors que le développement de nouveaux antibiotiques innovants s'est tari au fil des années, on doit redouter le retour à une situation proche de l'ère pré-antibiothérapie du début du XX^e siècle. L'émergence de bactéries hors d'atteinte de toute antibiothérapie implique que certaines procédures médicales (greffes d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques, dispositifs intracardiaques, prothèses ostéo-articulaires, biothérapies ou chimiothérapies aplasiantes), ne seraient plus envisageables : la progression des bactéries toto-résistantes rendrait inopérantes les antibioprophylaxies ou antibiothérapies curatives, nécessaires pour protéger ces patients fragiles de complications infectieuses potentiellement fatales. Certes, le concept n'est pas si nouveau, mais les dernières années ont apporté de nombreuses preuves de la réalité de ce concept, avec l'émergence progressive des entérobactéries productrices de >>>

carbapénémases dans tous les continents. Ces carbapénémases sont plutôt de type NDM-1 (New Delhi métallo-bétalactamase) en Asie, KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémase) en Amérique du Nord, en Europe du Sud ou en Israël, ou OXA-48 (oxacillinase) dans le Maghreb, mais aussi en France. Face à elles, notre arsenal thérapeutique se limite à des combinaisons quasi expérimentales de molécules souvent toxiques (colimycine), et/ou de faible activité (tigécycline), ce qui se traduit par une mortalité estimée à 65 % chez les patients atteints d'hémopathies malignes, ou 40 % chez les greffés d'organes.³ La prise de conscience de la gravité de cette situation⁴ a fait des progrès indéniables ces dernières années, avec des plans gouvernementaux ambitieux aux États-Unis, au Royaume-Uni, et plus récemment en France avec la création d'une *task force* « antibiorésistance », ou groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques, qui a rendu un rapport circonstancié au ministère de la Santé au printemps 2015. Reste à espérer que ces bonnes intentions seront suivies d'engagements, et d'actes...

◆ CE QUI MODIFIE LES PRATIQUES

L'automatisation des diagnostics microbiologiques

La plupart des médecins actuellement en exercice ont été élevés avec une image un peu surannée de la microbiologie, pas si éloignée de l'imagerie populaire de Louis Pasteur à la fin du XIX^e siècle : historiquement, le diagnostic repose essentiellement sur l'expérience du microbiologiste, sa connaissance des bonnes recettes qui permettent la culture et l'identification des principaux pathogènes, guidées par sa vue et son odorat. L'accélération des techniques d'automatisation des diagnostics microbiologiques va très probablement bouleverser cette tradition, avec la disparition sans doute inéluctable d'un savoir-faire qui ne semble plus indispensable dans la plupart des situations.

Ce bouleversement peut être résumé en deux étapes. Tout d'abord, le développement des techniques d'amplification du matériel génétique (*polymerase chain reaction* [PCR]) permet désormais des recherches « tous azimuts », sans nécessité de raisonnement préalable. C'est ainsi que les PCR multiplex, développées par syndrome, peuvent permettre de rechercher tout un panel de causes bactériennes et virales avec un seul test, qui comprend les sondes d'amplification des principaux pathogènes rencontrés selon les tableaux cliniques (PCR multiplex pour les infections respiratoires, les diarrhées, les méningites, les bactériémies, etc.). L'application de ces nouvelles techniques commence à faire la preuve pratique de leur intérêt. Ainsi, un essai randomisé a montré que l'utilisation systématique d'une trousse PCR multiplex sur les hémocultures positives permet, par un diagnostic d'espèce plus précoce, d'optimiser le bon usage des antibiotiques (moins de traitements inutiles dans le cas des hémocultures contaminées, et moins d'antibiothérapie à large spectre).⁵ Autre exemple spectaculaire des progrès de la PCR : on peut désormais, en moins de 2 heures, et sans compétence particulière, déterminer si une expectoration contient des bacilles tuberculeux, et si ceux-ci sont sensibles aux antituberculeux usuels.⁶ Le deuxième progrès technologique qui pourrait transformer l'art de la microbiologie en une discipline essentiellement technique est le MALDI-TOF, spectromètre de masse couplant une source d'ionisation laser assistée par une matrice (MALDI, *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation*), et un analyseur du temps de vol (TOF, *time-of-flight*). Ces équipements, que l'on trouve, en 2015, dans la grande majorité des CHU français et une bonne partie des gros centres hospitaliers ou laboratoires, permettent d'obtenir une identification précise et automatisée de la plupart des pathogènes humains bactériens ou fongiques en quelques minutes, à partir d'une

culture, à faible coût. Comme avec chaque nouveau progrès technologique, toutes les difficultés ne seront cependant pas résolues : la sensibilité aux anti-infectieux, par exemple, n'est que très partiellement évaluée avec ces nouvelles techniques, qui ne remplacent pas, en 2015, l'antibiogramme classique, sur boîtes de Petri, avec des disques imprégnés d'antibiotiques. De même, l'identification très précise des bactéries ou champignons à partir du MALDI-TOF aboutit souvent à des noms savants qui n'évoquent pas grand-chose aux cliniciens. Une compétence microbiologique est alors indispensable pour préciser l'éventuelle pathogénicité de(s) ce(s) micro-organisme(s), les portes d'entrée à envisager, ou leur profil naturel de sensibilité aux anti-infectieux. L'expertise microbiologique reste donc indispensable, mais va changer de visage. De même, l'organisation des laboratoires de microbiologie et le parcours de formation des futurs microbiologistes devraient évoluer de façon très spectaculaire au cours des années qui viennent.

◆ CE QUI RESTE INCOMPRIS

Les mystères des microbiotes

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement spécifique (appelé microbiome). Longtemps ignorés, les microbiotes (anciennement dénommés plus poétiquement « flores »), sont indiscutablement devenus en peu de temps un objet de fascination pour la recherche. Ainsi, la prise de conscience de la participation du microbiote intestinal à la régulation de multiples phénomènes physiologiques l'a promu au rang de « nouvel organe », avec une multiplication des études portant sur son rôle dans des pathologies réputées non infectieuses (obésité, autisme, etc.). Le microbiote n'est plus considéré comme une matière neutre, mais comme une population de micro-organismes participant à la vie de son hôte. Un nouveau lexique a été créé en son

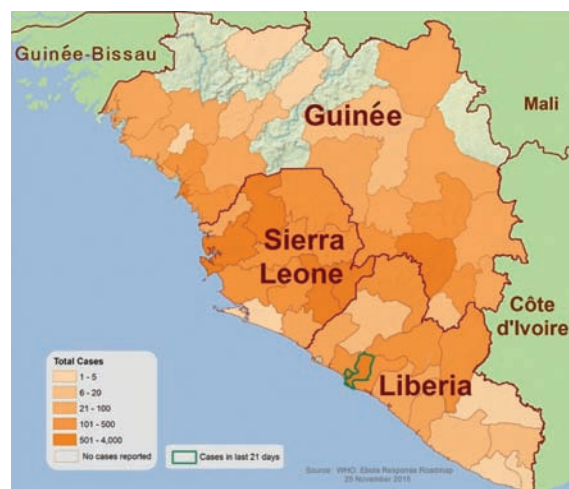
honneur, comportant notamment le métagénome, ou génome « global » d'un microbiote, dont l'analyse commence à livrer ses secrets. La plus belle illustration du rôle majeur d'un microbiote dans la santé de son hôte a été apportée par la démonstration implacable, par un essai clinique randomisé, que le meilleur traitement des formes les plus tenaces de colites à *Clostridium difficile* repose sur l'administration d'un microbiote intestinal non pathologique, par l'intermédiaire de la transplantation fécale (par sonde gastrique ou duodénale, à partir d'un donneur « sain »).⁷ Compte tenu des multiples défauts de cette pratique, que la médecine du Moyen-Âge aurait probablement appréciée, on assiste à une recherche frénétique des composants du microbiote qui permettent ce succès thérapeutique. La compagnie qui pourra conditionner, sous forme d'une gélule ou d'un sirop, les micro-organismes nécessaires à la restauration d'un microbiote intestinal « sain » aura accompli un grand pas. En attendant, le meilleur traitement des colites à *C. difficile* reste, en 2015, la transplantation fécale, pour laquelle les obstacles réglementaires et techniques ont été récemment aplanis en France,⁸ avec un coût sans commune mesure avec la matière première utilisée !

● NOUVEAUX DÉBATS DE SOCIÉTÉ

La prophylaxie pré-exposition contre le VIH

Le traitement des personnes vivant avec le VIH – terme désormais consacré pour éviter les mots « patient » ou « infecté » – a fait des progrès majeurs au cours des 10 dernières années : la tolérance, la simplicité et l'efficacité des combinaisons les plus récentes d'antirétroviraux ont abouti à la recommandation de traiter toutes les personnes vivant avec le VIH, quel que soit leur nombre de lymphocytes CD4 et leurs symptômes, depuis 2013 en France. Cette décision qu'on retrouve dans la plupart des pays a été en partie motivée par l'effet majeur du traitement antirétroviral sur le risque de transmission du VIH

à (aux) partenaire(s), qui devient très proche de zéro lorsque la charge virale plasmatique est durablement indétectable. À l'inverse, les politiques de prévention connaissent toujours des échecs retentissants dans certains contextes pourtant bien identifiés, mais qui semblaient jusqu'ici échapper à toute tentative d'intervention. Parmi ces situations « hors de contrôle », des groupes d'hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes prennent toujours des risques majeurs, avec des incidences de l'infection estimées à 4 % par an dans des cohortes fréquentant certains lieux de rencontre en France.⁹ L'idée d'utiliser une combinaison d'antirétroviraux comme prophylaxie « pré-exposition » (PrEP, selon l'acronyme anglophone), dans ces populations très à risque, a de nombreux inconvénients, le principal étant l'absence de protection vis-à-vis des autres infections sexuellement transmissibles (IST) liées à ces prises de risques : cependant, si l'usage des préservatifs a en théorie de multiples avantages par rapport à la PrEP (son moindre coût, sa tolérance, la protection contre la plupart des IST, l'absence de risque de sélection de résistance, etc.), les enquêtes sur le terrain montrent que lorsque cette prévention n'est pas appliquée, l'infection par le VIH progresse à grands pas. Une étude randomisée franco-canadienne en double aveugle contre placebo vient de démontrer qu'une PrEP fondée sur la combinaison (en un seul comprimé) de ténofovir et d'emtricitabine, prise à la demande pour encadrer des rapports sexuels à risque, réduit de 86 % le risque d'acquisition du virus dans une population d'hommes à haut risque, avec une incidence de 0,9 pour 100 personnes-années dans le groupe traité, contre 6,6 pour 100 personnes-années dans le groupe placebo.¹⁰ Une telle efficacité, dans une population qui échappe manifestement aux autres interventions de prévention, a motivé une procédure accélérée d'accès « encadré » à ces traitements, sous surveillance, avec remboursement en France.



● L'AVENIR

Des antibiothérapies de plus en plus courtes

La littérature médicale s'enrichit en études randomisées de qualité qui démontrent que de nombreuses infections peuvent être traitées par des antibiothérapies courtes. Au fil des années, il a été prouvé qu'on pouvait se contenter de 3 jours d'antibiothérapie pour les pneumopathies aiguës communautaires de l'enfant,¹¹ et de l'adulte,¹² de 4 jours pour les infections intra-abdominales opérées,¹³ de 7 jours pour les pyélonéphrites aiguës même bactériémiques,¹⁴ de 8 jours pour les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique,¹⁵ et de 6 semaines pour les spondylodiscites bactériennes.¹⁶ La diminution des durées d'antibiothérapie est probablement un levier simple et efficace pour diminuer les consommations : les prescripteurs acceptent plus facilement l'idée de raccourcir les durées d'antibiothérapie, que l'idée de ne pas prescrire d'antibiotiques, dans les situations de doute sur l'intérêt éventuel d'une antibiothérapie. On peut, certes, regretter la frilosité ambiante vis-à-vis de la non-prescription d'antibiotiques, mais celle-ci est réelle, du côté médical et des patients, avec quelques justifications : 1) on ne dispose encore que de peu de tests diagnostiques rapides permettant de trancher ; 2) en cas d'infection grave, le retard d'instauration d'une >>>

Figure. Épidémie
Ebola en Afrique
de l'Ouest,
2014-2015
(source : <http://www.cdc.gov>)

antibiothérapie adaptée a des conséquences pronostiques indiscutables. Ce constat ne doit pas conduire à abandonner les actions en faveur de la non-prescription d'antibiotiques dans les multiples situations non graves où les antibiotiques n'ont pas d'intérêt, mais il incite à développer des interventions autres, notamment en faveur de durées raccourcies. Cela dit, si ces interventions en faveur d'antibiothérapies plus courtes semblent non risquées compte tenu de la solidité des preuves dont on dispose (études randomisées de qualité), et bien acceptées par les prescripteurs, il n'est pas certain qu'elles participent beaucoup à la réduction de l'émergence des bactéries multirésistantes. En effet, des données expérimentales suggèrent que la sélection de résistance sous antibiothérapie est un phénomène qui survient dès les tout premiers jours, et les multiples études randomisées portant sur les durées d'antibiothérapie – qui ont pourtant porté parfois sur plusieurs centaines de patients – n'ont jamais identifié de bénéfice des traitements courts sur l'émergence de résistance, ou de colite à *C. difficile*. En attendant que

ce point soit clarifié, il est néanmoins acquis qu'on peut réduire les durées de traitement, sans risque, dans de nombreuses infections. La réduction de consommation que ces ajustements vont permettre sera très bienvenue !

◆ LES ESPOIRS DÉÇUS Notre incapacité à gérer les maladies émergentes (Ebola, MERS-coV, chikungunya)

La principale actualité infectieuse des deux dernières années est indiscutablement l'épidémie de fièvre hémorragique liée au virus Ebola en Afrique de l'Ouest, qui a affecté plus de 28 500 patients (en date du 30 novembre 2015), dont plus de 11 000 en sont morts. Le virus en cause n'avait pourtant rien de nouveau, quasi superposable à celui qui avait été découvert lors de la première épidémie Ebola répertoriée au Zaïre en 1976.¹⁷ Pourtant, l'épidémie 2014-2015 a été sans commune mesure avec les épidémies antérieures, en termes de nombre de patients affectés, d'extension géographique (v. figure), de transmission nosocomiale (y compris en Europe et aux États-Unis), et de délabre-

ment des systèmes de santé et des communautés dans les pays affectés.¹⁸ Alors qu'on est désormais capable de séquencer un génome complet de virus en quelques heures, et malgré l'intervention massive des organisations les mieux préparées (notamment, Médecins sans frontières), puis de l'OMS, il aura fallu près d'une année pour observer enfin un impact des interventions, après de longs mois pendant lesquels l'épidémie était officiellement reconnue comme « hors de tout contrôle ». Deux autres maladies infectieuses émergentes ont souligné les limites de nos capacités à les contrôler, au cours des deux années passées : le syndrome respiratoire du Moyen-Orient lié au Coronavirus (*Middle-East Respiratory syndrome coronavirus* [MERS-CoV]), qui semble suivre tranquillement son chemin, avec notamment un cas de transmission nosocomiale en France,¹⁹ et le chikungunya, qui s'est répandu aux Caraïbes et en Amérique latine comme une trainée de poudre... De quoi conclure cet aperçu de Ce qui est nouveau en infectiologie par un aveu de faiblesse et un engagement à progresser !

RÉFÉRENCES

- Webster DP, Klennerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015;385:1124-35.
- Zoulim F, Liang TJ, Gerbes AL, et al. Hepatitis C virus treatment in the real world: optimising treatment and access to therapies. *Gut* 2015;64:1824-33.
- Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2014;58:1274-83.
- Carlet J. The world alliance against antibiotic resistance: consensus for a declaration. *Clin Infect Dis* 2015;60:1837-41.
- Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 2015;61:1071-80.
- Boehme CC, Nabeta P, Hilleman D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *New Engl J Med* 2010;363:1005-15.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New Engl J Med* 2013;368:407-15.
- Sokol H, Galperine T, Kapel N, et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *Dig Liver Dis* 2015. In press.
- Le Vu S, Velter A, Meyer L, et al. Biomarker-based HIV incidence in a community sample of men who have sex with men in Paris, France. *PLoS one* 2012;7:e39872.
- Molina JM, Capitán C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *New Engl J Med* 2015;373:2237-46.
- Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002;360:835-41.
- el Moussaoui R, de Borge CA, van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006;332:1355.
- Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *New Engl J Med* 2015;372:1996-2005.
- Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:484-90.
- Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
- Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;385:875-82.
- Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *New Engl J Med* 2014;371:1418-25.
- Heymann DL, Chen L, Takemi K, et al. Global health security: the wider lessons from the west African Ebola virus disease epidemic. *Lancet* 2015;385:1884-901.
- Guery B, Poissy J, el Mansouf L, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet* 2013;381:2265-72.